

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-59159

(43) 公開日 平成9年(1997)3月4日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/505	ABN		A 61 K 31/505	ABN
	ABU			ABU
A 61 J 8/08			A 61 J 3/08	E
A 61 K 9/14			A 61 K 9/18	R
9/18			47/52	B
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁) 通訳頁に続く				
(21) 出願番号	特願平7-216329		(71) 出願人	000000217
(22) 出願日	平成7年(1995)3月24日			エーザイ株式会社
				東京都文京区小石川4丁目6番10号
			(73) 発明者	加藤 晃良
				東京都つくば市後代5-2-27
			(72) 発明者	吉岡 孝子
				東京都つくば市大曾根3335
			(72) 発明者	山川 一郎
				東京都つくば市後代3-8-17
			(72) 発明者	安藤 真樹
				埼玉県春日部市藤原信住町2-73

(54) 【発明の名称】 吸収改善された薬剤組成物

(57) 【要約】

【目的】 吸収改善された薬剤組成物を提供する
 〈構成〉 2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶液により溶解後、乾燥を曾去してなる薬剤組成物、及び2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を親油性担体中に分散し出し造粒により成形してなる薬剤組成物。

(2)

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-(4-カルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、凍結を留置してなる薬剤組成物。

【請求項2】 2-(4-カルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を凍結圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物。

【請求項3】 高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン又はメタアクリル酸・アクリル酸共重合体である請求項1又は2記載の薬剤組成物。

【0001】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、2-(4-カルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムの固相分散体に関するものである。

【0002】

【従来技術】 2-(4-カルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム（以下、本発明に係る化合物と称することがある）は、慢性心不全、肺高血圧症治療薬として開発中の治療薬である。しかし、本発明に係る化合物は、広いpH領域において著しく溶解度が低いため、消化管から十分に吸収されないことや、吸収がばらつくことが懸念される。一方、腫瘍性癌の吸収性改善のために、薬物の微粉砕化、結晶化の形成、固体表面積等による表面積の増大、結晶形、賦形剤との混合粉砕、固相分散体などの方法が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 2-(4-カルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムは、汎用される賦形剤等との反応性が高く、ナトリウム塩から遊離体に変換するためナトリウム塩の状態より溶解度が低下する。一方、溶解度を増大させ、吸収性を改善するために、微粉砕化等により表面積を増大させると遊離体への変換が増大するうちに、溶解度の増大については十分な効果を得ることができなかった。本発明者は、上記問題を解決するため鋭意検討した結果、以下に示す方法により問題を解決できることを見だし本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、2-(4-カ

ルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、凍結を留置してなる薬剤組成物である。また、本発明は2-(4-カルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を凍結圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物である。

【0005】 本発明における高分子物質とは、水に溶解若しくは分散する高分子物質を意味する。水に溶解若しくは分散するとは低pHにおいては不溶性で、高pHにおいては溶解若しくは分散する場合も含み、具体的にはヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン又はメタアクリル酸・アクリル酸共重合体等を意味し、好ましくはものとしてヒドロキシプロピルセルロースアセテート、カルボキシメチルエチルセルロースを挙げる事ができる。

【0006】 水/エタノール混合溶媒の混合割合は、特に限定されないが、本発明に係る化合物及び高分子物質がともに溶解する混合割合が好ましく、通常は水1〜90%、エタノール9〜10%であり、より好ましくは水1〜30%、エタノール9〜70%である。本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質を溶解するには通常は室温で行うが、必要に応じて冷却又は加熱してもよい。

【0007】 また、本発明における凍結圧縮型押し出し造粒機とは、本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質を造粒機内に設置された期等により攪拌混合しながら、スクリーン又はノズル等から圧力をかけて押し出し造粒成形を行う機構であり、二軸型エクストルーダー等の機構を用いることができる。本発明における薬剤組成物中において、本発明に係る化合物は固相分散体となっており考えられる。固相分散体とは、本発明に係る化合物が媒体である高分子物質中に分散している状態であり、分子状態で分散していることがもともと望ましく、若しくは非晶質化していることが望ましいが、これら分散状態には限定されず、例えば結晶状態で分散していてもよい。

【0008】 本発明に係る化合物である2-(4-カルボキシベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムの製造法は、例えば特許協力条約に基づいて公開された国際出願WO93/07124号に開示されている。具体的な製造方法の一例を次に示す。2, 4, 6-トリクロキナゾリン3, 5a, 6a, 7a, 8a, 9a, 10a, 11a, 12a, 13a, 14a, 15a, 16a, 17a, 18a, 19a, 20a, 21a, 22a, 23a, 24a, 25a, 26a, 27a, 28a, 29a, 30a, 31a, 32a, 33a, 34a, 35a, 36a, 37a, 38a, 39a, 40a, 41a, 42a, 43a, 44a, 45a, 46a, 47a, 48a, 49a, 50a, 51a, 52a, 53a, 54a, 55a, 56a, 57a, 58a, 59a, 60a, 61a, 62a, 63a, 64a, 65a, 66a, 67a, 68a, 69a, 70a, 71a, 72a, 73a, 74a, 75a, 76a, 77a, 78a, 79a, 80a, 81a, 82a, 83a, 84a, 85a, 86a, 87a, 88a, 89a, 90a, 91a, 92a, 93a, 94a, 95a, 96a, 97a, 98a, 99a, 100a, 101a, 102a, 103a, 104a, 105a, 106a, 107a, 108a, 109a, 110a, 111a, 112a, 113a, 114a, 115a, 116a, 117a, 118a, 119a, 120a, 121a, 122a, 123a, 124a, 125a, 126a, 127a, 128a, 129a, 130a, 131a, 132a, 133a, 134a, 135a, 136a, 137a, 138a, 139a, 140a, 141a, 142a, 143a, 144a, 145a, 146a, 147a, 148a, 149a, 150a, 151a, 152a, 153a, 154a, 155a, 156a, 157a, 158a, 159a, 160a, 161a, 162a, 163a, 164a, 165a, 166a, 167a, 168a, 169a, 170a, 171a, 172a, 173a, 174a, 175a, 176a, 177a, 178a, 179a, 180a, 181a, 182a, 183a, 184a, 185a, 186a, 187a, 188a, 189a, 190a, 191a, 192a, 193a, 194a, 195a, 196a, 197a, 198a, 199a, 200a, 201a, 202a, 203a, 204a, 205a, 206a, 207a, 208a, 209a, 210a, 211a, 212a, 213a, 214a, 215a, 216a, 217a, 218a, 219a, 220a, 221a, 222a, 223a, 224a, 225a, 226a, 227a, 228a, 229a, 230a, 231a, 232a, 233a, 234a, 235a, 236a, 237a, 238a, 239a, 240a, 241a, 242a, 243a, 244a, 245a, 246a, 247a, 248a, 249a, 250a, 251a, 252a, 253a, 254a, 255a, 256a, 257a, 258a, 259a, 260a, 261a, 262a, 263a, 264a, 265a, 266a, 267a, 268a, 269a, 270a, 271a, 272a, 273a, 274a, 275a, 276a, 277a, 278a, 279a, 280a, 281a, 282a, 283a, 284a, 285a, 286a, 287a, 288a, 289a, 290a, 291a, 292a, 293a, 294a, 295a, 296a, 297a, 298a, 299a, 300a, 301a, 302a, 303a, 304a, 305a, 306a, 307a, 308a, 309a, 310a, 311a, 312a, 313a, 314a, 315a, 316a, 317a, 318a, 319a, 320a, 321a, 322a, 323a, 324a, 325a, 326a, 327a, 328a, 329a, 330a, 331a, 332a, 333a, 334a, 335a, 336a, 337a, 338a, 339a, 340a, 341a, 342a, 343a, 344a, 345a, 346a, 347a, 348a, 349a, 350a, 351a, 352a, 353a, 354a, 355a, 356a, 357a, 358a, 359a, 360a, 361a, 362a, 363a, 364a, 365a, 366a, 367a, 368a, 369a, 370a, 371a, 372a, 373a, 374a, 375a, 376a, 377a, 378a, 379a, 380a, 381a, 382a, 383a, 384a, 385a, 386a, 387a, 388a, 389a, 390a, 391a, 392a, 393a, 394a, 395a, 396a, 397a, 398a, 399a, 400a, 401a, 402a, 403a, 404a, 405a, 406a, 407a, 408a, 409a, 410a, 411a, 412a, 413a, 414a, 415a, 416a, 417a, 418a, 419a, 420a, 421a, 422a, 423a, 424a, 425a, 426a, 427a, 428a, 429a, 430a, 431a, 432a, 433a, 434a, 435a, 436a, 437a, 438a, 439a, 440a, 441a, 442a, 443a, 444a, 445a, 446a, 447a, 448a, 449a, 450a, 451a, 452a, 453a, 454a, 455a, 456a, 457a, 458a, 459a, 460a, 461a, 462a, 463a, 464a, 465a, 466a, 467a, 468a, 469a, 470a, 471a, 472a, 473a, 474a, 475a, 476a, 477a, 478a, 479a, 480a, 481a, 482a, 483a, 484a, 485a, 486a, 487a, 488a, 489a, 490a, 491a, 492a, 493a, 494a, 495a, 496a, 497a, 498a, 499a, 500a, 501a, 502a, 503a, 504a, 505a, 506a, 507a, 508a, 509a, 510a, 511a, 512a, 513a, 514a, 515a, 516a, 517a, 518a, 519a, 520a, 521a, 522a, 523a, 524a, 525a, 526a, 527a, 528a, 529a, 530a, 531a, 532a, 533a, 534a, 535a, 536a, 537a, 538a, 539a, 540a, 541a, 542a, 543a, 544a, 545a, 546a, 547a, 548a, 549a, 550a, 551a, 552a, 553a, 554a, 555a, 556a, 557a, 558a, 559a, 560a, 561a, 562a, 563a, 564a, 565a, 566a, 567a, 568a, 569a, 570a, 571a, 572a, 573a, 574a, 575a, 576a, 577a, 578a, 579a, 580a, 581a, 582a, 583a, 584a, 585a, 586a, 587a, 588a, 589a, 590a, 591a, 592a, 593a, 594a, 595a, 596a, 597a, 598a, 599a, 600a, 601a, 602a, 603a, 604a, 605a, 606a, 607a, 608a, 609a, 610a, 611a, 612a, 613a, 614a, 615a, 616a, 617a, 618a, 619a, 620a, 621a, 622a, 623a, 624a, 625a, 626a, 627a, 628a, 629a, 630a, 631a, 632a, 633a, 634a, 635a, 636a, 637a, 638a, 639a, 640a, 641a, 642a, 643a, 644a, 645a, 646a, 647a, 648a, 649a, 650a, 651a, 652a, 653a, 654a, 655a, 656a, 657a, 658a, 659a, 660a, 661a, 662a, 663a, 664a, 665a, 666a, 667a, 668a, 669a, 670a, 671a, 672a, 673a, 674a, 675a, 676a, 677a, 678a, 679a, 680a, 681a, 682a, 683a, 684a, 685a, 686a, 687a, 688a, 689a, 690a, 691a, 692a, 693a, 694a, 695a, 696a, 697a, 698a, 699a, 700a, 701a, 702a, 703a, 704a, 705a, 706a, 707a, 708a, 709a, 710a, 711a, 712a, 713a, 714a, 715a, 716a, 717a, 718a, 719a, 720a, 721a, 722a, 723a, 724a, 725a, 726a, 727a, 728a, 729a, 730a, 731a, 732a, 733a, 734a, 735a, 736a, 737a, 738a, 739a, 740a, 741a, 742a, 743a, 744a, 745a, 746a, 747a, 748a, 749a, 750a, 751a, 752a, 753a, 754a, 755a, 756a, 757a, 758a, 759a, 760a, 761a, 762a, 763a, 764a, 765a, 766a, 767a, 768a, 769a, 770a, 771a, 772a, 773a, 774a, 775a, 776a, 777a, 778a, 779a, 780a, 781a, 782a, 783a, 784a, 785a, 786a, 787a, 788a, 789a, 790a, 791a, 792a, 793a, 794a, 795a, 796a, 797a, 798a, 799a, 800a, 801a, 802a, 803a, 804a, 805a, 806a, 807a, 808a, 809a, 810a, 811a, 812a, 813a, 814a, 815a, 816a, 817a, 818a, 819a, 820a, 821a, 822a, 823a, 824a, 825a, 826a, 827a, 828a, 829a, 830a, 831a, 832a, 833a, 834a, 835a, 836a, 837a, 838a, 839a, 840a, 841a, 842a, 843a, 844a, 845a, 846a, 847a, 848a, 849a, 850a, 851a, 852a, 853a, 854a, 855a, 856a, 857a, 858a, 859a, 860a, 861a, 862a, 863a, 864a, 865a, 866a, 867a, 868a, 869a, 870a, 871a, 872a, 873a, 874a, 875a, 876a, 877a, 878a, 879a, 880a, 881a, 882a, 883a, 884a, 885a, 886a, 887a, 888a, 889a, 890a, 891a, 892a, 893a, 894a, 895a, 896a, 897a, 898a, 899a, 900a, 901a, 902a, 903a, 904a, 905a, 906a, 907a, 908a, 909a, 910a, 911a, 912a, 913a, 914a, 915a, 916a, 917a, 918a, 919a, 920a, 921a, 922a, 923a, 924a, 925a, 926a, 927a, 928a, 929a, 930a, 931a, 932a, 933a, 934a, 935a, 936a, 937a, 938a, 939a, 940a, 941a, 942a, 943a, 944a, 945a, 946a, 947a, 948a, 949a, 950a, 951a, 952a, 953a, 954a, 955a, 956a, 957a, 958a, 959a, 960a, 961a, 962a, 963a, 964a, 965a, 966a, 967a, 968a, 969a, 970a, 971a, 972a, 973a, 974a, 975a, 976a, 977a, 978a, 979a, 980a, 981a, 982a, 983a, 984a, 985a, 986a, 987a, 988a, 989a, 990a, 991a, 992a, 993a, 994a, 995a, 996a, 997a, 998a, 999a, 1000a, 1001a, 1002a, 1003a, 1004a, 1005a, 1006a, 1007a, 1008a, 1009a, 1010a, 1011a, 1012a, 1013a, 1014a, 1015a, 1016a, 1017a, 1018a, 1019a, 1020a, 1021a, 1022a, 1023a, 1024a, 1025a, 1026a, 1027a, 1028a, 1029a, 1030a, 1031a, 1032a, 1033a, 1034a, 1035a, 1036a, 1037a, 1038a, 1039a, 1040a, 1041a, 1042a, 1043a, 1044a, 1045a, 1046a, 1047a, 1048a, 1049a, 1050a, 1051a, 1052a, 1053a, 1054a, 1055a, 1056a, 1057a, 1058a, 1059a, 1060a, 1061a, 1062a, 1063a, 1064a, 1065a, 1066a, 1067a, 1068a, 1069a, 1070a, 1071a, 1072a, 1073a, 1074a, 1075a, 1076a, 1077a, 1078a, 1079a, 1080a, 1081a, 1082a, 1083a, 1084a, 1085a, 1086a, 1087a, 1088a, 1089a, 1090a, 1091a, 1092a, 1093a, 1094a, 1095a, 1096a, 1097a, 1098a, 1099a, 1100a, 1101a, 1102a, 1103a, 1104a, 1105a, 1106a, 1107a, 1108a, 1109a, 1110a, 1111a, 1112a, 1113a, 1114a, 1115a, 1116a, 1117a, 1118a, 1119a, 1120a, 1121a, 1122a, 1123a, 1124a, 1125a, 1126a, 1127a, 1128a, 1129a, 1130a, 1131a, 1132a, 1133a, 1134a, 1135a, 1136a, 1137a, 1138a, 1139a, 1140a, 1141a, 1142a, 1143a, 1144a, 1145a, 1146a, 1147a, 1148a, 1149a, 1150a, 1151a, 1152a, 1153a, 1154a, 1155a, 1156a, 1157a, 1158a, 1159a, 1160a, 1161a, 1162a, 1163a, 1164a, 1165a, 1166a, 1167a, 1168a, 1169a, 1170a, 1171a, 1172a, 1173a, 1174a, 1175a, 1176a, 1177a, 1178a, 1179a, 1180a, 1181a, 1182a, 1183a, 1184a, 1185a, 1186a, 1187a, 1188a, 1189a, 1190a, 1191a, 1192a, 1193a, 1194a, 1195a, 1196a, 1197a, 1198a, 1199a, 1200a, 1201a, 1202a, 1203a, 1204a, 1205a, 1206a, 1207a, 1208a, 1209a, 1210a, 1211a, 1212a, 1213a, 1214a, 1215a, 1216a, 1217a, 1218a, 1219a, 1220a, 1221a, 1222a, 1223a, 1224a, 1225a, 1226a, 1227a, 1228a, 1229a, 1230a, 1231a, 1232a, 1233a, 1234a, 1235a, 1236a, 1237a, 1238a, 1239a, 1240a, 1241a, 1242a, 1243a, 1244a, 1245a, 1246a, 1247a, 1248a, 1249a, 1250a, 1251a, 1252a, 1253a, 1254a, 1255a, 1256a, 1257a, 1258a, 1259a, 1260a, 1261a, 1262a, 1263a, 1264a, 1265a, 1266a, 1267a, 1268a, 1269a, 1270a, 1271a, 1272a, 1273a, 1274a, 1275a, 1276a, 1277a, 1278a, 1279a, 1280a, 1281a, 1282a, 1283a, 1284a, 1285a, 1286a, 1287a, 1288a, 1289a, 1290a, 1291a, 1292a, 1293a, 1294a, 1295a, 1296a, 1297a, 1298a, 1299a, 1300a, 1301a, 1302a, 1303a, 1304a, 1305a, 1306a, 1307a, 1308a, 1309a, 1310a, 1311a, 1312a, 1313a, 1314a, 1315a, 1316a, 1317a, 1318a, 1319a, 1320a, 1321a, 1322a, 1323a, 1324a, 1325a, 1326a, 1327a, 1328a, 1329a, 1330a, 1331a, 1332a, 1333a, 1334a, 1335a, 1336a, 1337a, 1338a, 1339a, 1340a, 1341a, 1342a, 1343a, 1344a, 1345a, 1346a, 1347a, 1348a, 1349a, 1350a, 1351a, 1352a, 1353a, 1354a, 1355a, 1356a, 1357a, 1358a, 1359a, 1360a, 1361a, 1362a, 1363a, 1364a, 1365a, 1366a, 1367a, 1368a, 1369a, 1370a, 1371a, 1372a, 1373a, 1374a, 1375a, 1376a, 1377a, 1378a, 1379a, 1380a, 1381a, 1382a, 1383a, 1384a, 1385a, 1386a, 1387a, 1388a, 1389a, 1390a, 1391a, 1392a, 1393a, 1394a, 1395a, 1396a, 1397a, 1398a, 1399a, 1400a, 1401a, 1402a, 1403a, 1404a, 1405a, 1406a, 1407a, 1408a, 1409a, 1410a, 1411a, 1412a, 1413a, 1414a, 1415a, 1416a, 1417a, 1418a, 1419a, 1420a, 1421a, 1422a, 1423a, 1424a, 1425a, 1426a, 1427a, 1428a, 1429a, 1430a, 1431a, 1432a, 1433a, 1434a, 1435a, 1436a, 1437a, 1438a, 1439a, 1440a, 1441a, 1442a, 1443a, 1444a, 1445a, 1446a, 1447a, 1448a, 1449a, 1450a, 1451a, 1452a, 1453a, 1454a, 1455a, 1456a, 1457a, 1458a, 1459a, 1460a, 1461a, 1462a, 1463a, 1464a, 1465a, 1466a, 1467a, 1468a, 1469a, 1470a, 1471a, 1472a, 1473a, 1474a, 1475a, 1476a, 1477a, 1478a, 1479a, 1480a, 1481a, 1482a, 1483a, 1484a, 1485a, 1486a, 1487a, 1488a, 1489a, 1490a, 1491a, 1492a, 1493a, 1494a, 1495a, 1496a, 1497a, 1498a, 1499a, 1500a, 1501a, 1502a, 1503a, 1504a, 1505a, 1506a, 1507a, 1508a, 1509a, 1510a, 1511a, 1512a, 1513a, 1514a, 1515a, 1516a, 1517a, 1518a, 1519a, 1520a, 1521a, 1522a, 1523a, 1524a, 1525a, 1526a, 1527a, 1528a, 1529a, 1530a, 1531a, 1532a, 1533a, 1534a, 1535a, 1536a, 1537a, 1538a, 1539a, 1540a, 1541a, 1542a, 1543a, 1544a, 1545a, 1546a, 1547a, 1548a, 1549a, 1550a, 1551a, 1552a, 1553a, 1554a, 1555a, 1556a, 1557a, 1558a, 1559a, 1560a, 1561a, 1562a, 1563a, 1564a, 1565a, 1566a, 1567a, 1568a, 1569a, 1570a, 1571a, 1572a, 1573a, 1574a, 1575a, 1576a, 1577a, 1578a, 1579a, 1580a, 1581a, 1582a, 1583a, 1584a, 1585a, 1586a, 1587a, 1588a, 1589a, 1590a, 1591a, 1592a, 1593a, 15

(3)

特開平9-59159

3

8-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリンを5.2g得た。

【0009】次に、2,8-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリン1gにイソニエコチン酸メチル3,65g、トリエチルアミン2.32g及び2-ブタノール5mlを加え、100分間濃流した。クロホルムで2回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残さをエタノール-水により再結晶し、2-(4-エトキシカルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリン1.31gを得た。2-(4-エトキシカルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリン1gにエタノール10ml、水5ml及び水酸化ナトリウム820mgを加え、20分間濃流した。溶媒を減圧濃縮した後、1M塩酸を加え中和し、析出した結晶を濾取し、2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリン 920mgを得た。この化合物に水酸化ナトリウム水溶液12ml、水40mlを加え、加熱溶解させた後、五酸化リン存在下減圧乾燥し、2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリン ナトリウムを得た。

【0010】本発明における2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウムと水溶性高分子物質の混合割合は、2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウムが1重量部に對し水溶性高分子物質が1重量部以上であり、好ましくは4重量部以上である。本発明における固相分散体の製造方法は、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートとを85%エタノール/水混合溶媒に溶解した後、溶媒を蒸気乾燥させて得ることができる。得られた固相分散体は粉砕、篩選し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。また、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートとを混合し、二軸型エクストルーダーにより造粒して本発明に係る固相分散体を得ることができる。得られた固相分散体は粉砕、篩選し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。

【0011】

【作用】本発明による固相分散体により、本発明に係る化合物は分解を受けず、結晶構造が変化して、もとの結晶形が溶解度よりも選択的に高い溶解度となる。この間に本発明に係る化合物が消化管から吸収されより速に効果を示すことができる。

【0012】

4

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが本発明はこれらに限定されない。

実施例1 ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート5gに2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム1gを混合し、85%エタノール/水混合溶媒に混合した後、溶媒を蒸気乾燥させて本発明に係る組成物を製造した。

実施例2 ポリビニルピロリドン10gに2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム2gを混合し、エタノールに溶解した後、溶媒を蒸気乾燥させて本発明に係る組成物を製造した。

【0013】実施例3 ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート1000gに2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム200gを混合し、エクストルーダーで処理し本発明に係る組成物を製造した。この組成物をジェットミルで粉砕して篩選し、顆粒剤を製造した。

実施例4 ヒドロキシプロピルセルロース10gに2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム2gを混合し85%エタノール/水混合溶媒で溶解し、溶媒を蒸気乾燥させて本発明に係る組成物を製造した。

【0014】実施例5 ヒドロキシプロピルセルロース1000gに2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム200gを混合しエクストルーダーで処理し、本発明に係る組成物を製造し、さらにハンマーミルで粉砕して篩選し顆粒剤を製造した。

実施例6 ポリビニルピロリドン(PVP K-30)1000gに2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム200gを混合し、120℃で加熱溶解した後、冷却、粉砕して本発明に係る組成物を製造した。

【0015】

【効果】本発明に係る化合物が1重量部に對し、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルピロリドン5重量部を混合し、エタノール/水混合溶媒に溶解後溶媒を蒸気乾燥して得られた組成物を用い、37℃の日周2波500nmに對する本発明化合物の溶出をパドル法、100rpmにて測定した結果を図1に示す。対照として、本発明に係る化合物のみを用いた。本発明に係る組成物はいずれも対照より高い溶解度と高い溶解速度を示した。

50

(4)

特開平9-58158

【0016】本発明に係る化合物1重量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースアセートフタレートと1から5重量部混合し、エタノール/水混合液媒に溶解後液媒を除去して得られた組成物を用い、日周2倍に対する本発明に係る化合物の溶出(37℃、900ml、パドル法、100rpm)を測定した結果を図2に示す。いずれの配合割合においても、本発明に係る化合物のみより高い溶解度と速い溶解速度を示し、特に4重量部以上の配合割合において顕著な溶解度及び溶解速度の改善が認められた。

【0017】本発明に係る化合物1重量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースアセートフタレートと3から5重量部混合し、エクストルーダーを用いて本発明に係る組成物を得、日周2倍に対する本発明に係る化合物の溶出(37℃、900ml、パドル法、100rpm)を測定した結果を図3に示す。いずれの配合割合においても、本発明に係る組成物は顕著な溶解度及び溶解速度の改善が認められた。

【0018】実施例8で得られた固体分散体を用い、2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムとして15mgをビーグル犬に経口投与した後の血中薬物濃度推移を図4に示した。試験は、対照として固体分散体ではない本発明に係る化合物結晶を常法により製造した錠剤を用い、クロスオーバー法により行った。図4より明らかなように、本発明に係る固体分散体は対照より吸収量、吸収のパラッキともに顕著に改善された。

*【0019】実施例2で得られた固体分散体を用い、2-(4-カルボキシベンジル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムとして15mgをビーグル犬に経口投与した後の血中薬物濃度推移を図5に示した。試験は、対照として固体分散体ではない本発明に係る化合物結晶を常法により製造した錠剤を用い、クロスオーバー法により行った。図5より明らかなように、本発明に係る固体分散体は対照より吸収量、吸収のパラッキともに顕著に改善された。

【0020】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、各種高分子物質を配合した場合の、本発明に係る化合物の溶出を示す図である。

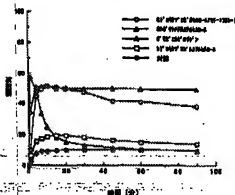
【図2】図2は、本発明に係る物質にヒドロキシプロピルセルロースフタレートと種々の割合で配合した場合の溶出を示す図である。

【図3】図3は、本発明に係る物質にヒドロキシプロピルセルロースフタレートと種々の割合で配合し、エクストルーダーにより組成物を得た場合の溶出を示す図である。

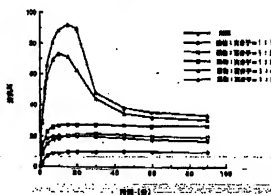
【図4】図4は、本発明に係る物質とヒドロキシプロピルセルロースフタレートによる組成物をビーグル犬に投与した場合の、本発明に係る物質の血中濃度推移を示す図である。

【図5】図5は、本発明に係る物質とポリビニルピロリドンによる組成物をビーグル犬に投与した場合の、本発明に係る物質の血中濃度推移を示す図である。

【図1】



【図2】



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-059159

(43)Date of publication of application : 04.03.1997

(21)Application number : 07-216329 (71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 24.08.1995 (72)Inventor : KATOU AKIYOSHI

YOSHIBA TAKAKO

YAMAKAWA ICHIRO

ANDO EISHIN

(54) MEDICINAL COMPOSITION IMPROVED IN ABSORPTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition making absorption from an alimentary canal effective by forming an active ingredient into a solid dispersoid.

SOLUTION: This medicinal composition is obtained by dissolving 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a polymer substance (e.g. hydroxypropylcellulose acetate) in a solvent (e.g. water-ethanol) and evaporating and drying the solvent to afford a solid dispersoid. The solid dispersoid can be prepared in granules, tablets, etc., by powdering and sieving the dispersoid and, as necessary, mixing with other substances. The medicinal composition can also be obtained by molding the composition and a polymer using a stirring compression type extruding granulator. The water-soluble polymer is used in an amount of ≥ 4 pts.wt. based on 1 pts.wt. of the compound. The medicinal composition exhibits high solubility and quick dissolving rate.